

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Definisi dan klasifikasi Stroke**

Stroke menurut WHO (1995) adalah gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak. Sedangkan menurut Chandra (1986), stroke adalah gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan gangguan peredaran darah otak dimana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu.<sup>12</sup>

Banyak klasifikasi yang telah dibuat untuk memudahkan penggolongan penyakit pembuluh darah otak. Menurut modifikasi Marshall, stroke dapat diklasifikasikan menjadi :<sup>12</sup>

I. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya :

1. Stroke Iskemik.
  - a. Transient Ischemic Attack (TIA)
  - b. Trombosis serebri
  - c. Emboli serebri

## 2. Stroke Hemoragik

- a. Perdarahan intra serebral
- b. Perdarahan subarahnoid

## II. Berdasarkan stadium atau pertimbangan waktu :

1. Transient Ischemic Attack (TIA)
2. Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND)
3. Stroke in evolution atau progressing stroke
4. Completed stroke

## III. Berdasarkan sistem pembuluh darah :

1. Sistem karotis
2. Sistem vertebro-basilar

## IV. Berdasarkan sindroma klinis yang berhubungan dengan lokasi lesi otak,

Bamford dkk mengemukakan klasifikasi stroke menjadi 4 subtipe :

1. Total Anterior Circulation Infarct (TACI)
2. Partial Anterior Circulation Infarct (PACI)
3. Posterior Circulation Infarct (POCI)
4. Lacunar Infarct (LACI)

### **2.2. Patofisiologi Stroke Iskemik**

Stroke iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat dari berkurangnya aliran darah ke otak, sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak.<sup>13</sup>

Aliran darah otak orang dewasa pada kondisi normal adalah 50 – 60 ml/100 gram otak/menit. Berat otak normal rata-rata orang dewasa adalah 1300 – 1400 gram ( $\pm 2\%$  dari berat badan orang dewasa). Sehingga dapat disimpulkan jumlah aliran darah otak orang dewasa adalah  $\pm 800$  ml/menit atau 20% dari seluruh curah jantung harus beredar ke otak setiap menitnya. Pada keadaan demikian, kecepatan otak untuk memetabolisme oksigen  $\pm 3,5$  ml/100 gr otak/menit. Bila aliran darah otak turun menjadi 20 – 25 ml/100 gr otak/menit akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi oksigen ke jaringan otak sehingga fungsi-fungsi sel saraf dapat dipertahankan.<sup>14</sup>

Glukosa merupakan sumber energi yang dibutuhkan oleh otak, oksidasinya akan menghasilkan karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dan air ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Secara fisiologis 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara lengkap, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat melalui metabolisme anaerob. Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob melalui siklus Krebs adalah 38 mol *Adenosin Trifosfat* (ATP)/mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob hanya dihasilkan 2 mol ATP/mol glukosa. Adapun energi yang dibutuhkan oleh neuron-neuron otak ini digunakan untuk keperluan :<sup>15</sup>

1. Menjalankan fungsi-fungsi otak dalam sintesis, penyimpanan, transport dan pelepasan neurotransmitter, serta mempertahankan respon elektrik.
2. Mempertahankan integritas sel membran dan konsentrasi ion di dalam/di luar sel serta membuang produk toksis siklus biokimiawi molekuler.

Proses patofisiologi stroke iskemik selain kompleks dan melibatkan patofisiologi permeabilitas sawar darah otak (terutama di daerah yang mengalami

trauma, kegagalan energi, hilangnya homeostatis ion sel, asidosis, peningkatan kalsium intraseluler, eksitotoksisitas dan toksisitas radikal bebas), juga menyebabkan kerusakan neuronal yang mengakibatkan akumulasi glutamat di ruang ekstraseluler, sehingga kadar kalsium intraseluler akan meningkat melalui transpor glutamat, dan akan menyebabkan ketidakseimbangan ion natrium yang menembus membran.<sup>16</sup>

Glutamat merupakan eksitator utama asam amino di otak, bekerja melalui aktivitas reseptor ionotropiknya. Reseptor-reseptor tersebut dapat dibedakan melalui sifat farmakologi dan elektrofisiologinya : *α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isosaksol-propionic acid* (AMPA), asam kainat, dan *N-metil-D-aspartat* (NMDA). Aktivasi reseptor-reseptor tersebut akan menyebabkan terjadinya eksitasi neuronal dan depolarisasi.<sup>15</sup> Glutamat yang menstimulasi reseptor NMDA akan mengaktifkan *Nitric Oxide Synthase* (NOS). Sedangkan glutamat yang mengaktifkan reseptor AMPA akan memproduksi superoksida.

Secara umum patofisiologi stroke iskemik meliputi dua proses yang terkait, yaitu :<sup>15</sup>

1. Perubahan fisiologi pada aliran darah otak.
2. Perubahan kimiawi yang terjadi pada sel otak akibat iskemik.

### **2.2.1. Perubahan fisiologi pada aliran darah otak ( ADO )**

Adanya sumbatan pembuluh darah akan menyebabkan otak mengalami kekurangan nutrisi penting seperti oksigen dan glukosa, sehingga daerah pusat yang diperdarahi pembuluh darah tersebut akan mengalami iskemik sampai dengan infark.<sup>15,17</sup>

Otak yang mengalami iskemik, terdapat gradien yang terdiri dari “*ischemic core*” (inti iskemik) dan “penumbra” (terletak di sekeliling core). Pada daerah *ischemic core*, sel mengalami nekrosis sebagai akibat dari kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga sel akan mengalami lisis (sitolisis). Sedangkan di daerah sekelilingnya, dengan adanya sirkulasi kolateral maka sel-selnya belum mati, tetapi metabolisme oksidatif dan proses depolarisasi neuronal oleh pompa ion akan berkurang. Daerah ini disebut sebagai daerah “penumbra iskemik”. Bila proses tersebut berlangsung terus-menerus, maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, yaitu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel, dikenal sebagai kematian sel terprogram.<sup>17</sup>

Daerah penumbra berkaitan erat dengan penanganan stroke, dimana terdapat periode yang dikenal sebagai “jendela terapi”, yaitu 6 jam setelah awitan. Bila ditangani dengan baik dan tepat, maka daerah penumbra akan dapat diselamatkan sehingga infark tidak bertambah luas.

Secara makroskopik daerah penumbra iskemik yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis di bagian luarnya, yaitu daerah “*luxury perfusion*”, sebagai kompensasi mekanisme sistem kolateral untuk mengatasi keadaan iskemik.

Tiga jam permulaan iskemik akan terjadi kenaikan kadar air dan natrium di substansi kelabu. Setelah 12 – 48 jam terjadi kenaikan kadar air dan natrium

yang progresif pada substansi putih, sehingga memperberat edema otak dan meningkatkan tekanan intra kranial.<sup>17,18</sup>

Ambang kegagalan fungsi sel saraf ialah bila aliran darah otak menurun sampai kurang dari 10 ml/100 gr otak/menit. Pada tingkat ini terjadi kerusakan yang bersifat menetap dalam waktu 6 – 8 menit, sehingga akan mengakibatkan kematian sel otak. Daerah ini dikenal sebagai *ischemic core*.

### **2.2.2. Perubahan kimiawi sel otak**<sup>19</sup>

- a. Pengurangan terus-menerus ATP yang diperlukan untuk metabolisme sel. Bila aliran darah dan ATP tidak segera dipulihkan maka akan mengakibatkan kematian sel. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan ATP baru selama beberapa menit saja.
- b. Berkurangnya aliran darah ke otak sebesar 10 – 15 cc/100 gr otak/menit akan mengakibatkan kekurangan glukosa dan oksigen sehingga proses metabolisme oksidatif terganggu. Keadaan ini menyebabkan penimbunan asam laktat sebagai hasil metabolisme anaerob, sehingga akan mempercepat proses kerusakan otak.
- c. Terganggunya keseimbangan asam basa dan rusaknya pompa ion karena kurang tersedianya energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ion. Gagalnya pompa ion akan menyebabkan depolarisasi anoksik disertai penimbunan glutamat dan aspartat. Akibat dari depolarisasi anoksik ini adalah keluarnya kalium disertai masuknya natrium dan kalsium. Masuknya natrium dan kalsium akan diikuti oleh air, sehingga menimbulkan edema dan kerusakan sel.

Integritas struktur endotelium pembuluh darah otak tidak terlalu tergantung pada metabolisme. Endotelium tersebut bertahan dalam keadaan hipoksia dan iskemia lebih lama daripada sel-sel jaringan otak. Neuron tidak dapat hidup bila ia kekurangan oksigen selama 6 – 8 menit. Sel glia dapat bertahan sedikit lebih lama. Sebaliknya endotelium darah otak dapat bertahan jauh lebih lama daripada sel-sel glia.<sup>20</sup>

Desintegrasi sel-sel endotelium pembuluh darah otak dimulai setelah terjadi nekrosis neuron dan glia. Selama masa iskemik otak berlangsung neuron serta sel glia berdegenerasi. Sehubungan dengan itu pH otak menurun, adenosin dan mungkin prostaglandin diproduksi. Oleh sebab itu pembuluh darah otak berdilatasi dan autoregulasinya lenyap. Keadaan ini menimbulkan edema yang mencapai puncaknya dalam 1 sampai 3 hari. Karena keadaan tersebut sawar darah otak tidak berfungsi lagi.<sup>20</sup>

### 2.3. Aliran Darah Otak (ADO)

Darah merupakan suatu suspensi yang terdiri dari plasma dengan berbagai macam sel yang terdapat didalamnya. Alirannya dalam suatu arteri mengikuti hukum Hagen-Poiseuille yang dijabarkan sebagai berikut :<sup>14</sup>

$$\text{Rumus : } Q = \frac{P \cdot r^4}{L \cdot N \cdot 8}$$

Q adalah aliran darah

P adalah tekanan perfusi

R adalah penampang pembuluh darah

L adalah panjang pembuluh darah

N adalah viskositas darah

$\Pi/8$  adalah konstanta

Dalam keadaan fisiologik, jumlah darah yang mengalir ke otak ialah 50-60 ml/100 gram otak/menit atau 700-840 ml/menit. Jantung sebagai pompa akan menghasilkan tekanan darah arteri rata-rata, yang merupakan tekanan darah perfusi ke otak, hal ini disebabkan karena tekanan vena maupun tekanan intracranial dapat diabaikan. *Cerebral Blood Flow* (CBF) adalah hasil pengurangan tekanan perfusi dengan resistensi vaskular. Seperti yang dikemukakan oleh hukum Ohm :

$$Q = P / R$$

Q adalah CBF

P adalah tekanan perfusi

R adalah resistensi vaskular

Resistensi vaskular ditentukan oleh 3 faktor :

l : panjang pembuluh

n : viskositas darah

r : diameter pembuluh

Sehingga terlihat semakin tinggi viskositasnya atau semakin kecil diameter pembuluhnya akan semakin tinggi resistensi vaskularnya.<sup>14,21</sup>

Viskositas darah ditentukan oleh<sup>14,21,22</sup>

1. viskositas plasma
2. agregasi sel darah merah
3. jumlah eritrosit

4. deformabilitas eritrosit
5. agregasi trombosit

### 2.3.1. Viskositas Plasma<sup>22,23</sup>

Viskositas plasma ditentukan oleh albumin, globulin dan fibrinogen dalam prosentase sebagai berikut :

1. albumin : 52 – 65 %
2. globulin : 29,5 – 54 %
3. fibrinogen : 6,5 %

Setiap peningkatan dari salah satu komponen tersebut akan meningkatkan viskositas darah, dengan segala dampak yang dapat ditimbulkan, antara lain meningkatkan viskositas darah yang pada akhirnya menurunkan aliran darah otak.

### 2.3.2. Agregasi sel darah merah<sup>22,23</sup>

Agregasi sel darah merah atau *rouleaux formation*, merupakan suatu keadaan dimana sel darah merah satu dan yang lain saling menempel, sehingga menimbulkan peningkatan eritrosit sedimentasi rate. Dalam keadaan normal permukaan eritrosit dilapisi oleh membran glikoprotein, adanya glikoprotein ini menyebabkan permukaan eritrosit bermuatan negatif, yang dikenal dengan potensial zeta, sehingga eritrosit satu dengan yang lain saling tolak menolak.

Ada beberapa jenis protein tertentu yang dapat menurunkan muatan negatif tersebut, yaitu makromolekul asimetris seperti fibrinogen dan gamma globulin, sehingga mempermudah timbulnya agregasi eritrosit. Telah terbukti bahwa peningkatan fibrinogen maupun gamma globulin dapat meningkatkan

eritrosit sedimentasi rate atau laju endap darah yang selanjutnya dapat meningkatkan viskositas darah.

### **2.3.3 . Jumlah Eritrosit**

Eritrosit atau sel darah merah merupakan komponen seluler terbesar di dalam sirkulasi darah. Dalam menentukan volume fraksi eritrosit secara klinis laboratoris yaitu dengan menghitung kadar hematokrit (ht) yang mempunyai nilai rata-rata 45%.

Karena jumlahnya yang relatif lebih besar, maka setiap peningkatan jumlah eritrosit ini akan besar sekali pengaruhnya terhadap peningkatan viskositas darah.<sup>22,23</sup>

### **2.3.4. Deformabilitas Eritrosit**

Kemampuan sel darah merah untuk melenturkan dindingnya merupakan suatu kemampuan fisiologis sel darah merah dalam rangka melewati pembuluh-pembuluh darah yang berdiameter lebih rendah dari eritrosit itu sendiri. Kemunduran melenturkan diri ini dapat menyebabkan peningkatan viskositas sampai penyumbatan arteriol / kapiler yang dapat menimbulkan iskemia sampai infark suatu jaringan tertentu. Viskositas darah dalam kapiler terutama ditentukan oleh deformabilitas eritrosit.<sup>22,23</sup>

### **2.3.5. Agregasi Trombosit**

Pengaruh agregasi trombosit terhadap viskositas darah melalui 2 mekanisme, yaitu

- a) Menstimulasi koagulasi intravaskuler dan trombus
- b) Agregasi trombosit menyumbat arteriol atau kapiler.

Umumnya agregasi trombosit irreversible. Adanya peningkatan viskositas darah akan meningkatkan resistensi vaskular selanjutnya akan menurunkan aliran darah otak dan selanjutnya dapat menimbulkan iskemia sampai infark.<sup>22,23,24</sup>

#### **2.4. Fibrinogen**

Fibrinogen manusia adalah glikoprotein besar dengan berat molekul 340.000 Dalton, merupakan suatu komponen yang sangat penting dalam proses pembekuan. Disirkulasikan di plasma pada konsentrasi 1,2 – 4,5 gram/liter dan tidak terdapat didalam serum. Sekitar 10 - 25% dari total fibrinogen didistribusikan ekstrasvaskuler di dalam cairan interstitial dan getah bening.<sup>20,25,26,27</sup>

Fibrinogen terutama diproduksi oleh hepatosit dan dalam jumlah kecil oleh megakariosit. Plasma fibrinogen mempunyai waktu paruh biologis sekitar 100 jam. Seperti zat-zat yang bereaksi pada fase akut lainnya, sintesa fibrinogen juga dirangsang oleh sitokin dari megakariosit aktif. Selama radang akut kadar fibrinogen plasma dapat meningkat sampai 10 gram/liter atau lebih. Kadar fibrinogen sebagian dikontrol oleh genetik. Asam-asam lemak bebas dan prostaglandin E1 & E2 telah terbukti meningkatkan kadar fibrinogen plasma.<sup>26,27</sup>

Metoda yang tersedia untuk menentukan fibrinogen salah satunya adalah metoda *Clauss*. Semua penentuan kuantitatif fibrinogen dikalibrasi dengan menggunakan standar fibrinogen yang tersedia secara komersial. Semua proses dan peralatan spesifik standar fibrinogen mengandung konsentrasi fibrinogen

buatan pabrik. Metoda itu terutama menentukan nilai fibrinogen yang dapat mengalami koagulasi.<sup>20,26</sup>

Berbagai teknik pengukuran konvensional penentuan fibrinogen telah digunakan dalam penelitian epidemiologi. Untuk penelitian hemostatis, uji koagulasi ini mempunyai nilai diskriminan yang cukup, dalam beberapa kasus, lingkup normal fibrinogen antara 1,5-3,5 g/l.

Fibrinogen adalah komponen esensial dalam proses koagulasi. Pada kadar plasma sebesar 1,5 sampai 4,5 g/l konsentrasinya jauh melebihi konsentrasi minimum 0,5 g/dl yang dibutuhkan untuk hemostatis. Molekul fibrinogen memiliki struktur dimerik simetris yang terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang berbeda, (rantai alfa, beta dan gamma) yang terikat satu dengan yang lain dengan jembatan disulfida. Konferensi dari fibrinogen menjadi fibrin oleh protease trombin adalah langkah akhir dalam proses koagulasi. Koagulasi dapat dianggap sebagai gelombang reaksi, dimana faktor-faktor koagulasi (faktor XII, X, IX, VII dan II) mempunyai fungsi enzimatis pada bentuk aktivasinya. Fibrinogen berfungsi sebagai sebuah substrat dalam proses ini. Fibrinogen dipecah oleh trombin sebagai berikut : 2 peptida fibrinopeptida A, dipisahkan dari rantai alfa, dan 2 peptida fibrinopeptida B dipisahkan dari rantai beta. Hasil monomer fibrin berpolimerasi secara spontan "*end-to-end*" dan kemudian "*sade-to-sade*". Stabilisasi gumpalan fibrin yang dapat larut diaktivasi oleh faktor XII, yang bersilangan dengan fibrin yang larut.<sup>27,28</sup>

Proses koagulasi selalu diawali oleh lesi, yang terdiri dari kerusakan, mekanik maupun fungsional pada endotel vaskular dan inflamasi endotelial dan

proses degeneratif. Pada peristiwa kerusakan vaskular, pertama-tama platelet melekat pada daerah luka. Defek, dinding vaskular berfungsi sebagai permukaan yang mengaktivasi platelet dan faktor koagulasi XII. Platelet yang melekat, beragregasi kemudian akan memulai penutupan luka (hemostasis primer). Meskipun demikian, agregasi platelet belum stabil, karena itu penutupan luka sekunder terjadi melalui aktivasi sistem koagulasi plasma.<sup>20,25,26</sup>

Sistem koagulasi terjadi secara eksogen, melalui pelepasan kompleks protein-fosfolipid dari sel jaringan (tromboplastin jaringan) dan secara endogen aktivasi kontak dengan kolagen dan melalui aktivasi faktor platelet III (PF3). Kemudian diketahui bahwa mekanisme aktivasi koagulasi ekstrinsik dan intrinsik saling mempengaruhi. Semua proses aktivasi sistem koagulasi menyebabkan aktivasi trombin, dimana pemecahan fibrinogen menjadi fibrin dan menyebabkan secara langsung agregasi platelet lebih lanjut. Agregasi platelet dan fibrin bersama-sama membentuk *clot*.<sup>27</sup>

Variasi geografis mungkin ikut menentukan kadar fibrinogen. Orang Jepang mempunyai kadar fibrinogen yang lebih rendah dari pada orang Kaukasus di Amerika Serikat. Kadar fibrinogen juga meningkat sesuai dengan meningkatnya umur. Pada perokok ditemukan kadar fibrinogen lebih tinggi dari pada bukan perokok, dan penghentian merokok dapat menurunkan kadar fibrinogen tetapi memerlukan waktu 5 tahun sampai kadar fibrinogen sama dengan orang yang tidak pernah merokok. Kadar fibrinogen juga ditemukan lebih tinggi pada wanita, tetapi ada yang mendapatkan lebih tinggi pada laki-laki, pada wanita pengguna pil kontrasepsi, kehamilan, menopause, dan pengguna terapi pengganti hormon. Pada penderita obesitas, intoleransi glukosa atau diabetes

melitus, kurang latihan. hiperlipidemia. hipertensi juga ditemukan mempunyai kadar fibrinogen plasma yang tinggi.<sup>27</sup>

Faktor lain yang berpengaruh terhadap tingginya kadar fibrinogen adalah faktor sosial ekonomi dan pekerjaan. Namun dikatakan kemungkinan faktor ini berkaitan dengan faktor-faktor lain seperti, merokok, obesitas, atau kurang latihan. Faktor genetik tampaknya juga berperan, terutama pada polimorfisme pada gen  $\beta$ . Sedangkan kadar fibrinogen yang rendah dapat ditemukan pada peminum alkohol, pembawa virus hepatitis B, atau penderita sirosis hati.<sup>27</sup>

Tabel 2 : Kemungkinan Penentu Kadar Fibrinogen<sup>27</sup>

<b>Kadar Fibrinogen Tinggi</b>	<b>Kadar Fibrinogen Rendah</b>
Kulit hitam	Kulit putih
Laki-laki	Wanita
Umur tua	Konsumsi alkohol teratur
Obesitas	Latihan fisik teratur
Kolesterol total tinggi	Pengganti hormon post menopause
Menopause	Diet tinggi n-6 atau n-3 asam-lemak tak jenuh ganda
Kurang latihan (olahraga)	
Pemakai pil kontrasepsi	
Hitung lekosit tinggi	
Stres	
Diet tinggi karbohidrat	

#### **2.4.1. Fibrinogen dan hemoreologi**

Fibrinogen merupakan suatu protein plasma yang mempunyai berat molekul 340.000 dalton, bersama-sama dengan albumin dan globulin merupakan protein plasma pertama untuk mempertahankan tekanan osmotik dalam darah. Fibrinogen merupakan molekul protein yang penting untuk tubuh manusia dan memiliki fungsi untuk pembekuan darah. Harga fibrinogen darah dalam tubuh normalnya antara 200-400 mg/dl. Kadar fibrinogen yang berlebihan bisa mempengaruhi aliran darah sehingga kemampuan penyediaan oksigen dalam darah bisa menurun. Darah akan menjadi kental dan alirannya menjadi lambat. Fibrinogen, jika menyatu dengan trombosit, bisa mencetuskan formasi bekuan darah pada pembuluh darah arteri. Selanjutnya, ia bisa berubah menjadi fibrin dan hasil akhirnya terjadi pembekuan darah. Fibrinogen bersamaan dengan kolesterol LDL bisa pula membentuk endapan aterosklerosis yang akhirnya menyumbat pembuluh darah arteri.<sup>20,26</sup>

Fibrinogen sendiri, disamping menentukan tekanan osmotik darah juga berpengaruh baik terhadap fungsi hemostasis maupun hemoreologi, oleh karena itu fibrinogen menjadi sangat penting karena fungsinya yang cukup luas.

Kadar fibrinogen yang rendah dapat menimbulkan gangguan hemostasis seperti perdarahan, sedangkan kadarnya yang tinggi lebih berpengaruh terhadap fungsi hemoreologi. Fibrinogen sebagai salah satu unsur plasma darah sangatlah berpengaruh baik terhadap viskositas darah maupun terhadap pembuluh darah. Peningkatan fibrinogen plasma darah dapat menimbulkan :<sup>20,26</sup>

1. Peningkatan viskositas plasma
2. Peningkatan agregasi eritrosit
3. Peningkatan agregasi trombosit
4. Menurunkan kemampuan deformabilitas eritrosit
5. Merusak intima pembuluh darah

Pengaruh fibrinogen terhadap pembuluh darah, plasma darah, eritrosit, trombosit dapat menimbulkan peningkatan viskositas darah yang pada akhirnya menimbulkan kelainan hemoreologi dan gangguan hemodinamik, sedangkan pada pembuluh darah yang berdiameter dibawah eritrosit atau kapiler viskositasnya secara langsung ditentukan oleh kemampuan eritrosit untuk mengubah bentuk, jika terjadi penurunan kemampuan ini akan mengakibatkan penurunan aliran darah otak sehingga menimbulkan iskemia sampai infark.

Peningkatan kadar fibrinogen pada penderita arterosklerosis telah banyak dibuktikan yang terutama berhubungan dengan penyakit jantung koroner. Jika dilihat dari unsur penyebab timbulnya suatu stroke iskemik yang antara lain dapat disebabkan oleh :<sup>20,25</sup>

1. Embolus
2. Trombus
3. Hemodinamik
4. Inflamasi / Imunologi

Maka adanya peningkatan fibrinogen yang dapat menyebabkan gangguan hemoreologi dan hemodinamik serta hemostatis akan menyebabkan terjadinya iskemik berdasarkan penyebab diatas.

#### 2.4.2. Fibrinogen dan inflamasi<sup>27</sup>

Proses inflamasi terutama diperantarai oleh interaksi fibrinogen dengan leukosit melalui reseptor permukaan yang dinamakan integrin. Dua reseptor utama untuk fibrinogen di permukaan leukosit meliputi MAC-1 (CD11b/CD18, alfa M beta 2) dan alfa X beta 2 (CD11c/CD18, p150, 95). Leukosit (baik monosit maupun mielosit) dapat secara spesifik menginduksi reseptor MAC-1 untuk mengikat fibrinogen. Kemampuan reseptor MAC-1 untuk mengikat fibrinogen disebabkan oleh perubahan maturasional yang terjadi pada reseptor selama proses diferensiasi sel, dan tidak dapat ditemui pada fase istirahat. Tempat fibrinogen berikatan dengan MAC-1 tidak dapat ditempati oleh integrin dari jenis lain.<sup>27</sup>

Fibrinogen juga merupakan ligan bagi *Intercellular Adesion Molecule-1* (ICAM-1), dan meningkatkan interaksi sel endotel-monosit dengan menjembatani MAC-1 pada monosit dengan ICAM-1 pada sel endotel. Dengan demikian, ICAM-1 berlaku sebagai ligan permukaan sel bagi integrin alfa L beta 2 dan alfa M beta 2 (MAC-1), dan berperan penting dalam adesi leukosit ke endotel vaskuler. Lebih jauh lagi, fibrinogen meningkatkan konsentrasi protein ICAM-1 pada permukaan sel endotel, yang pada gilirannya meningkatkan adesi leukosit pada permukaan sel endotel, meskipun pada kondisi aliran darah yang cepat.

Lebih jauh lagi, pengikatan fibrinogen terhadap ICAM-1 pada sel endotel juga memperantarai adesi platelet. Interaksi fibrinogen dan sel yang mengekspresikan ICAM-1 diasosiasikan dengan proliferasi seluler.<sup>27</sup>

Fibrinogen, ketika berikatan dengan reseptor integrin pada permukaan leukosit juga memfasilitasi respons kemotaksis, dan dengan demikian memainkan

peranan penting pada proses inflamasi. Satu dari sekian mekanisme yang diajukan adalah bahwa fibrinogen menginduksi peningkatan kalsium bebas intraseluler dan peningkatan ekspresi marker aktivasi netrofil. Proses ini berakibat dalam peningkatan fagositosis, toksisitas leukosit yang diperantarai antibodi, dan perlambatan terjadinya apoptosis.

Fibrinogen juga berperan dalam fasilitasi interaksi sel ke sel dan interaksi sel dengan matriks ekstraseluler seperti kolagen. Dengan demikian, sebagaimana dijelaskan di atas, fibrinogen merupakan mediator yang sangat penting dalam interaksi sel ke sel, adesi dan inflamasi.

Terakhir, terdapat pula bukti bahwa fibrinogen memfasilitasi respons inflamasi yang dipicu oleh biomaterial. Interaksi dengan biomaterial menghasilkan perubahan bentuk pada molekul fibrinogen dan mengubahnya menjadi fibrinogen “proinflamasi”, dan menyebabkan pajanan pada epitop yang berikatan dengan reseptor MAC-1 bagi makrofag.

#### **2.4.3. Fibrinogen dan aterogenesis**<sup>25,27</sup>

Nampaknya hanya ada sedikit keraguan bahwa deposisi fibrin dapat menginisiasi aterogenesis dan berperan dalam pertumbuhan plak. Fibrinogen dan metabolitnya nampaknya menyebabkan kerusakan endotel dan disfungsi dengan berbagai cara. Sebagian besar lesi aterosklerotik pada manusia, menunjukkan tidak adanya bukti fisura atau ulserasi, dapat terdiri dari sejumlah besar fibrin, yang berada baik dalam bentuk trombus pada dinding (mural) di permukaan plak, berlapis-lapis dalam tutup fibrosa, pada inti yang kaya lipid, maupun terdistribusi di seluruh plak. Fenomena ini dapat diperumit oleh penurunan aktivitas

fibrinolitik intima arteri dan konsentrasi plasminogen yang dijumpai pada penyakit kardiovaskuler.

Telah diajukan bahwa ketika berada pada lapisan intima arteri, fibrin menstimulasi proliferasi sel dengan membentuk alur sepanjang migrasi sel, dan dengan berikatan dengan fibronektin, yang menstimulasi migrasi sel dan adesi.

Produk degradasi fibrin, yang didapati pada intima, dapat menstimulasi mitogenesis dan sintesis kolagen, menarik leukosit, dan mengubah permeabilitas membran dan tonus vaskuler. Pada plak tahap lanjut, fibrin juga dapat terlibat dalam pengikatan LDL dan akumulasi lipid yang menghasilkan inti lemak pada lesi aterosklerosis. Namun, hal-hal tersebut tak dapat terlalu ditekankan mengingat bahwa sejumlah observasi ini hanyalah asosiasi, dan *causa definitifnya* belum dapat ditunjukkan sepenuhnya.

#### **2.4.4. Fibrinogen dan trombogenesis** <sup>25,27</sup>

Trombogenesis diregulasi oleh suatu keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolitik. Setelah terjadi trauma pada dinding pembuluh darah, tromboplastin jaringan akan dikeluarkan dari subendotelial. Tromboplastin jaringan pada gilirannya memicu jalur ekstrinsik koagulasi dengan mengaktivasi faktor VII menjadi VIIa. Kontak antara sel darah dengan permukaan asing akan menginisiasi jalur intrinsik, dengan mengaktivasi faktor XII menjadi XIIa, serta mengaktifkan platelet. Namun, agregasi platelet, tidak menyediakan stabilitas yang cukup, dan diperlukan aktivasi koagulasi lebih lanjut.

Jalur bersama dari kaskade koagulasi melibatkan aktivasi faktor X menjadi Xa, dan aktivasi protrombin menjadi trombin. Trombin, yang merupakan enzim

protease, memfasilitasi pemecahan fibrinogen menjadi monomer fibrin, yang berikatan satu sama lain baik bersisian maupun antar ujungnya untuk membentuk polimer fibrin. Faktor XIII yang teraktivasi memfasilitasi ikatan silang antara polimer fibrin untuk membuat bekuan fibrin yang stabil.

Fibrinogen juga terlibat dalam jalur bersama dari agregasi platelet. Fibrinogen berikatan silang dengan platelet dengan mengikat reseptor glikoprotein IIb-IIIa pada permukaan platelet. Hal ini menjadi semakin relevan kini dengan ditemukannya inhibitor reseptor glikoprotein IIb-IIIa, yang menghambat jalur bersama dari ikatan antar platelet tersebut.

## **2.5. Aterosklerosis**

### **2.5.1. Definisi Aterosklerosis**

Menurut WHO aterosklerosis adalah keadaan perubahan fokal pada tunika intima arteri yang berubah dan yang dipenuhi dengan kombinasi substansi lemak, karbohidrat kompleks, darah, konstituen darah, adanya peningkatan jaringan ikat, dan adanya deposit kalsium yang berasosiasi dengan perubahan pada tunika media arteri.<sup>29,30</sup>

Aterosklerosis secara anatomis merupakan suatu penyakit dari proses proliferasi dalam lapisan intima, sering disertai atrofi lapisan media; proses ini melibatkan lipoprotein aterogenik, sel endotel, monosit, proliferasi sel otot polos, platelet, trombosit, kalsium dan faktor lain, jadi bersifat multifaktorial. Sebetulnya aterosklerosis sendiri bukanlah bentuk akhir dari suatu penyakit, tapi merupakan kumpulan perubahan patologis pada arteri dengan dasar perubahan adanya

indurasi, hilangnya elastisitas arteri, dan menyempitnya lumen pembuluh darah. Aterosklerosis lebih berefek pada arteri dibandingkan dengan vena, ini kemungkinannya disebabkan arteri lebih tebal karena memiliki otot polos. Sel otot polos banyak membentuk kumpulan plak aterosklerotik.<sup>29,30</sup>

Aterosklerosis merupakan respon normal atas terjadinya *injury* (cedera) pada sel endotel arteri, karena itu sel endotel memegang peranan yang sangat penting dalam proses terjadinya aterosklerosis. Kejadian awal respon *injury* inilah yang terus berlanjut menjadi terbentuknya plak aterosklerotik pada dinding arteri.

### **2.5.2. Disfungsi atau Kerusakan Sel Endotel**

Awal terjadinya proses aterosklerosis dimulai dengan adanya luka pada sel endotel, dimana semula permukaannya licin menjadi tidak licin lagi, dan bila ada cedera pada sel endotel maka respon terhadap cedera akan memicu meningkatnya permeabilitas sel endotel. Keadaan tersebut akan memicu komponen – komponen yang terdapat di dalam darah akan masuk ke tunika media vaskuler. Terbukanya fibrous kolagen subendotel akan menginduksi adesi platelet dan agregasi leukosit atau platelet pada lesi endotelium. Agregasi platelet akan mensekresi beberapa substansi, termasuk *Platelet Derived Growth Factor* ( PDGF ). PDGF menyebabkan migrasi sel dari tunika media ke tunika intima, yang kemudian akan menstimulasi terjadinya proliferasi.<sup>2,30</sup>

Mediator kemotaktik, misal dari platelet, menarik monosit dari sirkulasi lalu menembus barrier endotelial dan masuk ke ruangan subendotel. Disini mereka

berubah bentuk menjadi makrofag, yang memainkan peranan kunci pada proses aterosklerosis selanjutnya.

Makrofag tersebut akan memakan tumpukan LDL kolesterol yang teroksidasi menjadi *foam cell* ( sel busa ) di dinding pembuluh darah. Hasilnya terjadi gangguan homeostasis kolesterol di makrofag. Dengan kata lain, kolesterol masuk ke dalam sel lebih banyak dari kolesterol yang keluar sel. Dibawah kondisi ini makrofag mensekresi produk tambahan yang memicu pergerakan, sehingga terjadi proliferasi fibroblas dan sel otot polos vaskuler.<sup>2,30</sup>

Sel busa ini merupakan komponen penting yang membentuk struktur massa plak. Plak yang terbentuk akan menjadi matang dan dapat terjadi ruptur yang akan menyebabkan emboli serta oklusi pada aliran darah, sehingga terjadi iskemia baik di pembuluh darah jantung maupun otak. Terjadinya oklusi aliran darah akan dilawan dengan meningkatkan tekanan darah, dan usaha ini akan menyebabkan terjadinya turbulensi. Hal ini akan menyebabkan luka pada endotel semakin parah dan oklusi akan semakin berat, karena plak yang terbentuk semakin besar.<sup>30</sup>

Dua zat paling penting yang dihasilkan sel endotel pembuluh darah adalah *nitrit oksid* ( NO ) dan *endotelin-1* ( ET-1 ). Kelangsungan pembentukan dan pelepasan vasodilator nitrid oksid sangat penting bagi endotel untuk dilatasi pembuluh darah pada sistem kardiovaskuler.

Salah satu enzim yang menjalankan fungsi tersebut adalah enzim nitrit *oksid sintase* ( enzim NOS ). Sampai saat ini telah diidentifikasi 3 isoform NOS, yaitu : *neural NOS* ( n NOS ) yang berasal dari kromosom 7, *indusible NOS* ( i

NOS ) yang berasal dari kromosom 12 dan *endotelial constitutive NOS* ( ec NOS ) yang berasal dari kromosom 17. Gaya gesek sebesar 15 dyne/cm<sup>2</sup> selama 3 jam terbukti menimbulkan induksi sintesis ecNOS mRNA. Enzim ecNOS terdapat di dalam kaveola di membran plasma. Ketika berikatan dengan kaveolin, ecNOS mengalami katalisasi menjadi tidak aktif. Dengan adanya kalsium, maka kalmodulin menyebabkan kaveolin berikatan dengan ecNOS dan membuat ecNOS menjadi aktif. Dengan demikian produksi nitrit oksid oleh sel – sel endotel di stimulasi oleh berbagai faktor yang dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium intrasel, seperti asetilkolin, bradikinin, substansi P dan trombin.<sup>2,30</sup>

Gas *nitrit oksid*, yang dapat berdifusi ke sel – sel endotel sekitarnya melewati membran sel ( parakrin ), dan tidak hanya di dalam sel itu sendiri ( autokrin ), kemudian berikatan dengan grup protein haem dari enzim guanilat siklase dalam sitosol, membentuk formasi yang baru dan aktif. Formasi yang baru ini akan bereaksi dengan GTP ( *Guanosin Trifosfat* ) membentuk siklik GMP ( *siklik guanosin mono fosfat* ), salah satu pembawa sinyal tahap kedua atau ketiga dalam sel – sel endotel. Nitrit oksid bekerja lokal karena waktu paruhnya sangat pendek yaitu hanya sekitar 5 – 10 detik, dan segera bereaksi dengan air dan oksigen menjadi nitrit dan nitrat. *Nitrit oksid* selalu diproduksi dan didegradasi secara dinamik dalam sel. *Nitrit oksid* dapat menghambat agregasi platelet, menghambat adesi leukosit dan mempunyai efek anti mitogenik.<sup>2,30</sup>

Adanya faktor resiko yang tidak terkontrol maka akan terjadi gangguan pelepasan NO, sehingga efek ET-1 ( vasoaktif atau kontraksi ) menjadi dominan, dan penurunan sintesis NO, atau peningkatan inaktivasi NO oleh interaksi dengan

anion superoksida ( $O_2^-$ ), dan peningkatan aktivasi sistem saraf simpatis, sistem *renin angiotensin aldosteron* (RAAS). Hal ini menyebabkan peningkatan asetilkolin dan angiotensin II, yang menstimuli sel endotelial dan peningkatan produksi zat vasokonstriktor *tromboksan-A2* (TxA2) dan PGH2. Jalur ET-1 meningkatkan oksidasi LDL oleh sel endotel aorta.

Akibat dari disfungsi endotel adalah :<sup>2</sup>

1. vasokonstriksi abnormal, sehingga terjadi agregasi platelet, proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler.
2. peningkatan permeabilitas sel endotel, sehingga makromolekul dapat berpenetrasi ke dalam dinding pembuluh darah, maka terjadilah plak aterosklerotik.
3. sekresi molekul adhesif, sehingga menyebabkan perlengketan monosit dan platelet ke dinding pembuluh darah, lalu berubah menjadi sel sabun yang banyak mengandung lipid.

Komplikasi aterosklerosis adalah penyebab utama terjadinya kematian dan kecacatan, hal ini disebabkan aterosklerosis seringkali menjadi dasar penyebab infark miokard maupun stroke. Penyebabnya karena disrupsi plak aterosklerotik yang menyebabkan embolisasi serta oklusi arteri.

### **2.5.3. Patogenesis Aterosklerosis**

Disfungsi endotel merupakan teori penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. *Injury* atau cedera endotel oleh berbagai jenis mekanisme menyebabkan lepasnya endotel, adesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit sel-T, pelepasan *platelet-derived* dan *monocyte-derived*

*growth factor* yang memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, dimana terjadi replikasi sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *fibrous plaque*. Sel lainnya seperti makrofag, sel endotel, sel otot polos arteri, juga menghasilkan *Growth factor* yang berperan pada proliferasi sel otot polos dan produksi matrik ekstraseluler.<sup>29,30</sup>

Tahapan pembentukan plak aterosklerosis dibagi menjadi empat tahapan dimulai dari disfungsi endotel sampai tahapan akhir berupa aterotrombosis<sup>29,30</sup>

#### Tahap 1 Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel merupakan perubahan paling awal yang mendahului terbentuknya lesi aterosklerosis. Perubahan ini meliputi meningkatnya permeabilitas terhadap lipoprotein dan unsur-unsur dalam plasma lainnya, yang diperantarai oleh NO, prostasiklin, *platelet-derived growth factor* (PDGF), *angiotensinII* dan *endotelin*. Pada disfungsi endotel terjadi pula peningkatan *leukocyte adesion molecules*, meliputi *L-selectin*, *integrin* dan *platelet-endothelial-cell adesion molecule* serta terjadi peningkatan *endothelial adesion moleculer*, yang meliputi *E-selectin*, *P-selectin*, *intercelluler adesion moleculer I* (ICAM-I) dan *vaskuler-cell adesion moleculer I* (VCAM-I) serta migrasi leukosit pada dinding arteri yang diperantarai oleh *oxidized low-density lipoprotein* (ox LDL-C), *monocyte chemotactic protein I* (MCP1), *interleukin-8* (IL-8), *platelet-derivedfactor* (PDGF) dan *macrofage colony stimulating factor* (MCSF).<sup>30,31</sup>

#### Tahap 2 . Pembentukan *fatty streak*

*Fatty streak* diawali dengan adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (*foam cells*) bersama dengan sel limposit T, selanjutnya mereka

bergabung dengan sejumlah sel otot polos . Proses ini meliputi migrasi sel otot polos yang dirangsang oleh *platelet derived growth factor* (PDGF) *fibroblast growth factor 2* (FGF2) dan *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ) aktivasi dari sel limfosit T diperantarai oleh *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), *interleukin 2* (IL2) dan *Granulocyte macrofag-stimulating factor* .<sup>30</sup>

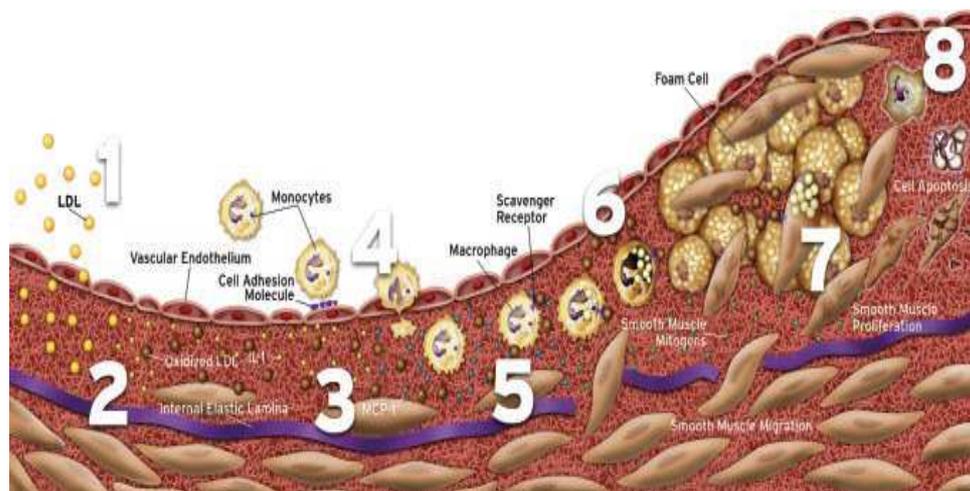
Pembentukan *foam cell* diperantarai oleh *oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL-c), *Macrofag colony stimulating factor* , TNF $\alpha$  dan *interleukin-1*. Sedangkan perlekatan dan agragasi platelet dirangsang oleh integrin. P selectin, Fibrin, tromboxan A2, factor jaringan dan faktor lainnya yang bertanggung jawab atas perlekatan dan migrasi lekosit .

Tahap 3 . Pembentukan aterosklerosis lanjut

Bila *fatty streak* berkembang menjadi lesi lebih lanjut, maka cenderung akan terbentuk *fibrous cap* yang membatasi lesi dengan lumen arteri. *Fibrous cap menutupi* campuran lekosit, lipid dan debris, yang mungkin membentuk *necrotic core*. Lesi tersebut berkembang sampai dengan tujuan adesi lekosit berlanjut. Faktor yang paling penting sehubungan dengan akumulasi makrofag meliputi *macrofag colony stimulating factor* (MCS1), *monocyte chemotactic protein* (MCP1) dan *Oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL-C). *Fibrous cap* sendiri terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ) , *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), *interleukin 1* (IL1), dan derivat jaringan ikat.

Tahap 4. *Fibrous Plaques* yang tidak stabil

Robekan atau ulserasi pada fibrous cap dapat secara cepat menyebabkan thrombosis dan biasanya pada titik paling tipis yang menutup lesi. Penipisan fibrous cap akibat dari berlangsungnya influk dan aktivasi makrofag yang melepas enzim *metalloproteinase* dan enzim proteolitik lainnya. Enzim ini menyebabkan degradasi matrik yang dapat mengakibatkan perdarahan dari vasa vasorum atau dari lumen arteri yang dapat menyebabkan pembentukan thrombus dan penyumbatan arteri. Gangguan plak aterosklerosis yang rapuh akibat pemaparan hemodinamik dapat memicu trombosis yang selanjutnya akan terakumulasi dan mengakibatkan stroke iskemik.<sup>30,31</sup>



Gambar 1. Tahap perkembangan suatu plak aterosklerotik. Pertama LDL bergerak ke subendothelium dan teroksidasi oleh makrofag dan SMCs (1 dan 2). Pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin menarik monosit (3 dan 4). Sel busa hasil akumulasi dan SMC proliferasi dalam pertumbuhan plak (6,7 dan 8)

Sumber : David P. Faxon, Valentin Fuster, Peter Libby, Joshua A. Beckman, William R. Hiatt. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology, *Circulation AHA* 2004.<sup>27</sup>

Aterosklerosis dapat menyebabkan stroke iskemik dengan cara trombosis yang menyebabkan tersumbatnya arteri-arteri besar terutama arteri karotis interna, arteri serebri media atau arteri basilaris, dapat juga mengenai arteri kecil yang

mengakibatkan terjadinya infark lakuner. Sumbatan juga dapat terjadi pada vena-vena atau sinus venosa intra kranial. Dapat juga terjadi emboli, dimana stroke terjadi mendadak karena arteri serebri tersumbat oleh trombus dari jantung, arkus aorta atau arteri besar lainnya.<sup>2,29,30</sup> Salah satu faktor yang mempengaruhi aterosklerosis pada pasien stroke iskemik adalah meningkatnya viskositas darah, yang salah satunya dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dalam darah.

## **2.6. Ultrasonografi Duplex dan Ketebalan Tunika Intima-media**

Ultrasonografi (USG) duplex karotis adalah alat diagnostik yang digunakan untuk pemeriksaan arteri karotis. USG duplex dapat dipercaya, tidak mempunyai risiko radiasi dan dapat digunakan untuk pasien dengan *claustrophobia* pada penggunaan mesin MRI. USG Duplex mempunyai risiko yang lebih sedikit dibanding angiografi konvensional.<sup>31,32,33</sup>

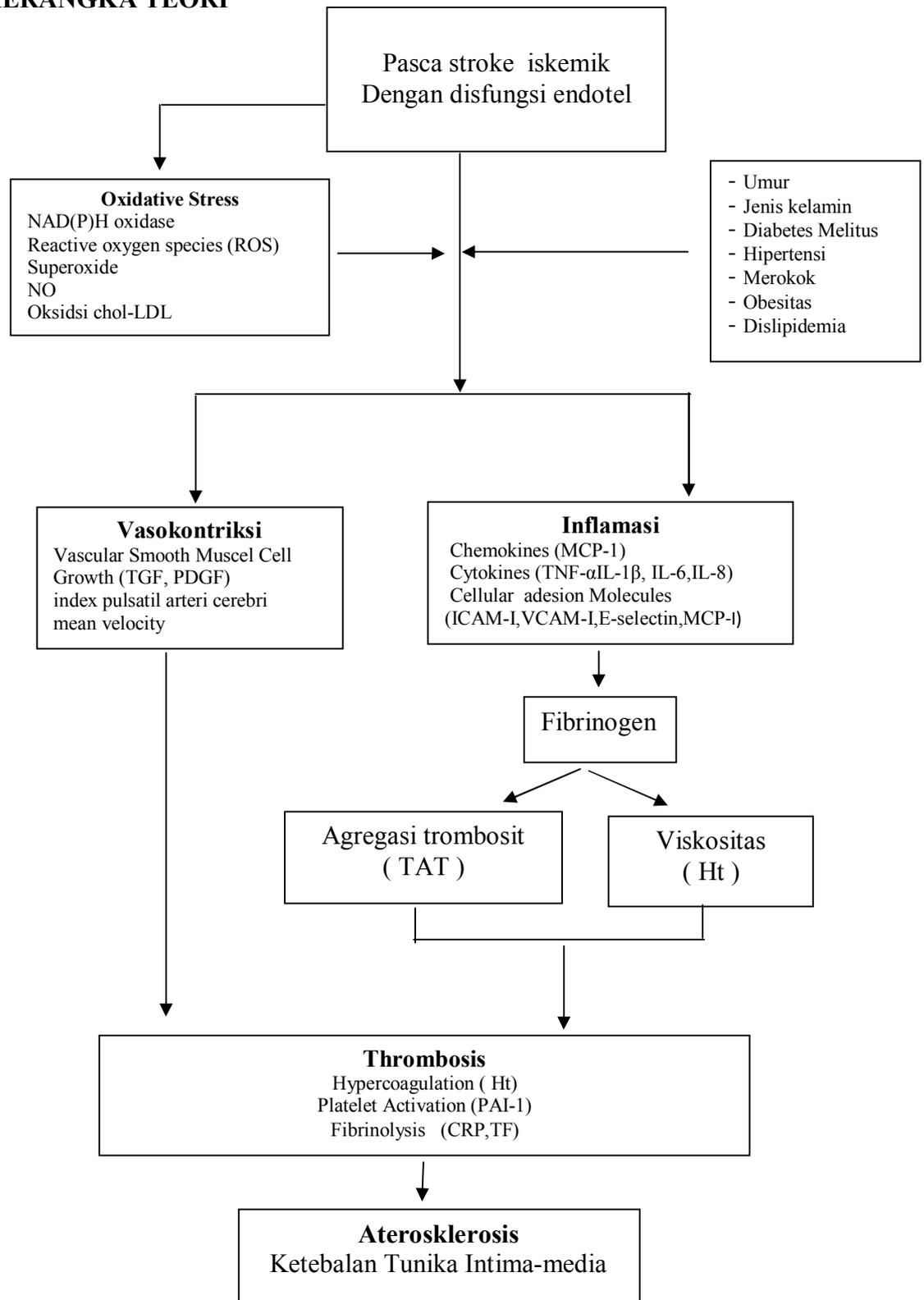
Marker dari aterosklerosis pada arteri adalah ketebalan tunika intima-media (*intima-media thickness-IMT*) di arteri tersebut, dan ketebalan tunika intima-media arteri carotis merupakan marker untuk terjadinya arterosklerosis awal dan merupakan refleksi arterosklerosis secara umum.<sup>34</sup> Penelitian terdahulu menunjukkan peningkatan ketebalan tunika intima-media arteri karotis berhubungan dengan kejadian infark miokard dan stroke pada usia tua dan dewasa.

IMT pada orang dewasa antara 0,5-1.0 mm, meningkat dengan bertambahnya usia, secara umum IMT lebih tebal pada laki-laki. Ketebalan lebih

dari 1,0 mm menandakan suatu abnormalitas atau aterosklerosis dan memerlukan observasi lebih lanjut.

Suatu studi kardiovaskuler, peningkatan ketebalan tunika intima-media (IMT) pada arteri karotis dihubungkan dengan peningkatan risiko infark miokard dan stroke pada dewasa tanpa didahului riwayat penyakit kardiovaskuler. IMT arteri karotis komunis  $> 0,87$  mm dan IMT arteri karotis interna  $> 0,9$  mm akan meningkatkan risiko gangguan vaskuler. Untuk setiap peningkatan 0,2 mm pada IMT arteri karotis komunis, terjadi peningkatan risiko penyakit 27%. Untuk setiap peningkatan 0,55 mm pada IMT arteri karotis interna, terjadi peningkatan risiko 30%. IMT arteri karotis komunis dan arteri karotis interna diatas 1,18 dan 1,81 dihubungkan dengan suatu kejadian vaskuler setelah lebih dari 6 tahun.<sup>32</sup>

## 2.7 KERANGKA TEORI



Bagan 1. Kerangka teori penelitian

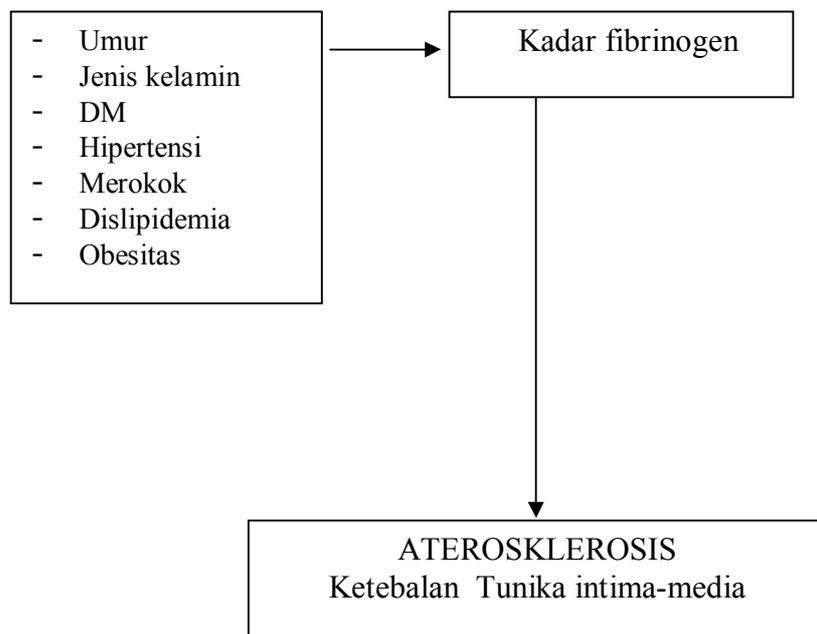
### **Keterangan kerangka teori**

Beberapa faktor risiko pada pasien pasca stroke iskemik antara lain umur, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, dan dislipidemia dapat memicu atau memperberat disfungsi endotel yang telah terjadi. Disfungsi endotel akan memicu terjadinya vasokonstriksi, dimana dilepaskannya *growth factor* (*TGF* dan *PDGF*) yang akan menyebabkan meningkatnya indeks pulsatil arteri cerebri dan meningkatnya *mean velocity*. Selain itu disfungsi endotel juga akan memicu terjadinya inflamasi yang akan menyebabkan dilepaskannya mediator-mediator inflamasi seperti *Chemokines (MCP-1)*, *Cytokines (TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-6, IL-8)*, *Cellular adhesion Molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, MCP-1)* dan protein fase akut seperti fibrinogen. Fibrinogen ini akan menyebabkan terjadinya agregasi trombosit dan meningkatnya viskositas darah. Kedua hal ini bersama – sama dengan vasokonstriksi akan mempermudah terjadinya trombus, yang ditandai dengan hiperkoagulasi, meningkatnya aktivasi platelet (*PAI-1*) dan menurunnya fibrinolisis. Semua hal ini akan memicu terjadinya aterosklerosis, yang dapat dilihat dari meningkatnya ketebalan tunika intima-media arteri karotis.

Penelitian ini melihat hubungan antara kadar fibrinogen dengan aterosklerosis arteri karotis interna, yang dilihat dari ketebalan tunika intima media arteri karotis interna. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi perubahan jumlah kadar fibrinogen akan dikendalikan dengan metodologi (kriteria inklusi dan eksklusi). Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan risiko aterosklerosis, yang dapat menjadi faktor perancu penelitian ini seperti umur, jenis kelamin,

diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas dan dislipidemia akan dikendalikan dengan statistik.

## 2.8. KERANGKA KONSEP



**Bagan 2. Kerangka konsep penelitian**

## 2.9 HIPOTESIS

Terdapat hubungan antara kadar fibrinogen dan ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna pasien pasca stroke iskemik.